

番茄红素对大鼠心脏缺血再灌注的保护作用及其机制研究

春玉虎, 党宏伟, 闫业军

宝鸡市中心医院, 陕西 宝鸡 721008

摘要: **目的** 观察番茄红素对 SD 大鼠在体心脏缺血再灌注损伤的影响, 并探求其作用机制。**方法** SD 大鼠随机分为假手术组, 缺血再灌注损伤组, 番茄红素 5、15 mg/kg+缺血再灌注损伤组。番茄红素组术前 15 d 开始 ig 给药, 其他组给予生理盐水, 1 次/d。制备大鼠缺血再灌注损伤模型后再灌 3 h, 收集血液, 测定血清中心肌酶谱相关指标肌酸激酶 (CK) 和乳酸脱氢酶 (LDH)、氧化应激相关指标超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA), 以及炎症相关指标肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白介素 1 β (IL-1 β) 的水平, Western blotting 法检测心肌中生存素的表达。再灌 24 h 后取心脏, 依文思蓝-氯化三苯基四氮唑双染色测定心肌梗死面积。**结果** 与缺血再灌注损伤组比较, 番茄红素可显著减小心肌缺血再灌注损伤后心肌梗死面积 ($P < 0.05$), 显著降低缺血再灌注损伤后血清中 CK、LDH 水平 ($P < 0.05$), 显著升高缺血再灌注损伤后血清中 SOD 水平而降低 MDA 水平 ($P < 0.05$), 显著降低缺血再灌注损伤后血清中 TNF- α 和 IL-1 β 水平 ($P < 0.05$), 显著逆转缺血再灌注损伤下调的生存素表达 ($P < 0.05$)。**结论** 番茄红素对 SD 大鼠在体心肌缺血再灌注损伤具有保护作用, 其机制与减轻缺血再灌注损伤后氧化应激损伤、抑制炎症反应和激活生存素通路有关。

关键词: 番茄红素; 心肌缺血再灌注损伤; 心肌酶谱; 炎症反应; 氧化应激; 生存素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)09-0974-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.004

Protection of lycopene on myocardial ischemia reperfusion injury in rats and its mechanism

CHUN Yu-hu, DANG Hong-wei, YAN Ye-jun

Baoji Central Hospital, Baoji 721008, China

Abstract: Objective To study the protective effect of lycopene on the myocardial ischemia reperfusion injury (IRI) in SD rat model, and to explore the protective mechanisms. **Methods** SD rats were randomly divided into Sham, IRI, and lycopene 5, 15 mg/kg + IRI groups. The rats were ig administered with lycopene for 15 d before operation, and the other groups were ig administered with saline, once daily, for 15 d. When the IRI model was established, reperfusion was carried out for 3 h. Then the blood was collected, and the serum levels of related index of myocardial enzymes such as CK and LDH, related indexes of oxidative stress such as SOD and MDA, and relevant indicators of inflammation such as TNF- α and IL-1 β were detected. The survivin expression was detected by Western blotting. After 24 h reperfusion, the area of myocardial infarction was detected by Evans blue-TTC double staining method. **Results** Compared with Sham group, lycopene treatment could significantly decrease the area of myocardial infarction ($P < 0.05$), significantly decrease the serum levels of CK and LDH ($P < 0.05$), significantly increase serum level of SOD, but decrease the level of MDA ($P < 0.05$), and significantly reverse the down-regulated survivin expression induced by IRI ($P < 0.05$). **Conclusion** Lycopene has protective effect against myocardial IRI, and its mechanism is not only related to the inhibition of inflammatory and oxidative stress response, but also related to the activation of survivin.

Key words: lycopene; myocardial ischemia reperfusion injury; myocardial enzymes; inflammatory reaction; oxidative stress; survivin

心肌缺血再灌注损伤是指心肌较长时间缺血后恢复血供时心肌损伤反而加重的一种病理现象^[1]。心肌缺血再灌注损伤常发生于体外循环心脏手术和

急性心梗溶栓术后, 引起一系列的炎症反应和氧化应激损伤, 严重危害患者的健康^[2-3]。目前针对心肌缺血再灌注损伤损伤机制和保护方法的研究很多,

收稿日期: 2014-05-28

作者简介: 春玉虎 (1966—), 男, 陕西人, 副主任医师, 1989 年毕业于西安医科大学临床医学专业, 1996 年在第四军医大学西京医院心内科进修, 2004 年在北京阜外医院心内科进修, 从事冠心病的介入诊疗研究。Tel: 13689171818 E-mail: yuhuchun2014@126.com

但均未获得理想的药物心肌保护方法^[4-5]。番茄红素是一种类胡萝卜素类的天然物质, 常见于西红柿、木瓜、石榴等水果^[6]。研究发现番茄红素具有强大的清除体内自由基能力, 并且其在抵抗有害因素引起的炎症反应和氧化应激损伤中扮演积极角色^[7-8]。研究还发现番茄红素的药理作用与调节细胞生存素相关^[9]。因此本研究采用 SD 大鼠在体心肌缺血再灌注损伤模型, 观察番茄红素对心肌缺血再灌注损伤的保护作用, 并探究其保护机制。

1 实验材料

1.1 动物

无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 级健康成年雄性 SD 大鼠, 体质量 (220±10) g, 购自西安交通大学动物实验中心, 动物合格证号陕医动字第 082018 号。

1.2 试剂

番茄红素 (货号 75051)、氯化硝基四氮唑蓝 (TTC, 货号 93140) 和依文思蓝 (货号 E2129) 购自美国 Sigma 公司。TNF- α (货号 RTA00) 和 IL-1 β (货号 RLB00) ELISA 检测试剂盒购自美国 R&D 公司。生存素 (货号 2808) 和 β -actin (货号 4967) 抗体购自美国 Cell signaling 公司, 辣根过氧化物酶标记的二抗 (货号 ZB-2301) 购自北京中杉金桥生物技术有限公司。乳酸脱氢酶 (LDH, 货号 A020-1)、肌酸激酶 (CK, 货号 A032)、超氧化物歧化酶 (SOD, 货号 A001-1) 和丙二醛 (MDA, 货号 A003-1) 检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.3 仪器

DW-3000 小动物呼吸机购自淮北正华生物仪器设备有限公司, 酶标仪购自美国 Biotek 公司, Western 电泳、转膜、发光和分析系统购自美国 Bio-Rad 公司。

2 方法

2.1 动物分组及模型制备

SD 大鼠随机分为假手术组, 缺血再灌注损伤组, 番茄红素 5、15 mg/kg+缺血再灌注损伤组, 每组 8 只。番茄红素组术前 15 d 开始 ig 给药, 其他组给予生理盐水, 1 次/d。参考文献报道^[10]方法, 术前大鼠禁食 12 h, 自由饮水, 戊巴比妥钠 (70 mg/kg) ip 麻醉, 麻醉后仰卧固定于手术台板上。手术野皮肤去毛, 碘酒、酒精消毒, 铺消毒巾。同时连心电图机, 用肢体导联进行心电图监测。颈部正中切开气管并插管, 用小动物呼吸机进行人工呼

吸; 潮气量 30 mL/kg, 机械通气频率 60~70 次/min。人工呼吸下, 在胸骨左缘扣及心脏搏动处纵行切开皮肤约 3 cm, 逐层分离皮下组织、肌肉, 于第 4 肋间开胸, 剪开心包, 暴露心脏、血管。在肺动脉圆锥和左心耳之间, 以左冠状静脉主干为标志, 于左心耳根部下方 2 mm 处进针, 进针深度 0.5 mm; 以 6/0 缝线穿过心肌表层, 在肺动脉圆锥旁出针; 丝线两端穿聚乙烯小管, 拉紧细线, 用止血钳夹闭小管阻断前降支。以 I、avL 导联 ST 段弓背向上抬高并持续 30 min 以上作为模型成功的标志。30 min 后松开止血钳, ST 段下降示心肌再灌注成功。再灌 3 h, 收集血液, 测定血清中心肌酶谱、氧化应激和炎症等指标; 再灌 24 h 后取心脏, 测定心肌梗死面积。

2.2 心肌梗死面积检测

再灌注 24 h 后原位结扎冠状动脉, 经主动脉逆行灌注 1% 的依文思蓝 3 mL, 将非缺血区心肌充分染色, 然后将其置于 -70 °C 冰箱 20 min。从心尖向心底部将左室切成厚 2~3 mm 的切片, 置入 0.5% 氯化硝基四氮唑蓝 (TTC) 磷酸缓冲液 (pH 7.4, 37 °C) 中 10 min, 将心肌切片压平整后 10% 多聚甲醛溶液固定。固定 24 h 后拍照并分析, 蓝色的区域代表非缺血区, 红色区域 (含白色区) 代表缺血区, 白色区域代表梗死区。各区域面积用 Image Pro Plus 软件 (美国 Media Cybernetics 公司) 检测, 心肌梗死面积以梗死区/缺血区×100% 表示。

2.3 血清各项生化指标检测

再灌注 3 h 后, 立即从大鼠左心室取血 2 mL, 静置 20 min, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清。严格按照各试剂盒说明书检测血清 CK、LDH、MDA、SOD、TNF- α 和 IL-1 β 的水平。

2.4 Western blotting 检测生存素表达

再灌 3 h 后快速取下心脏, 心肌组织剪碎后置于裂解液中裂解, 以 12 000 r/min 离心 15 min。收集裂解产物, 蛋白浓度用 BCA 法进行测定。取 30 μ g 总蛋白在上样缓冲液中煮 7 min, 进行电泳并电转移到 NC 膜上。转膜结束后, NC 膜置于 5% 脱脂奶粉的 TBST 室温封闭 2 h, 然后分别孵育在 1:1 000 的抗生存素和 β -actin 抗体中。4 °C 过夜后 TBST 洗涤 3 次, 每次 10 min。然后用 1:5 000 的辣根过氧化物酶标记的二抗孵育 2 h, 然后用 TBST 洗涤 3 次, 每次 10 min。最后用 ECL 发光液进行曝光显影, Bio-Rad 照相系统进行照相并用其附带的软件分析蛋白的相对表达量。

2.5 统计学分析

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS 12.0 软件进行统计学处理, 多组均数间比较采用单因素方差分析, 组间均数比较用 t 检验。

3 结果

3.1 对各组心肌梗死面积的影响

与假手术组比较, 缺血再灌注损伤组显著增加损伤后心肌梗死面积 ($P < 0.05$)。番茄红素处理可以显著减少缺血再灌注损伤的心肌梗死面积 ($P < 0.05$), 且番茄红素 15 mg/kg 组效果优于 5 mg/kg 组 ($P < 0.05$), 见表 1。

3.2 对各组血清心肌酶谱指标 LDH 和 CK 的影响

与假手术组比较, 缺血再灌注损伤组显著升高损伤后血清中 CK 和 LDH 水平 ($P < 0.05$)。番茄红素处理可以显著降低缺血再灌注损伤后血清中 CK 和 LDH 水平 ($P < 0.05$), 且番茄红素 15 mg/kg 组效果优于 5 mg/kg 组 ($P < 0.05$), 见表 2。

3.3 对各组血清氧化应激损伤指标 SOD 和 MDA 的影响

与假手术组比较, 缺血再灌注损伤组显著降低

血清中 SOD 水平而升高 MDA 水平 ($P < 0.05$)。番茄红素处理可以显著升高缺血再灌注损伤后血清中 SOD 水平而降低 MDA 水平 ($P < 0.05$), 且番茄红素 15 mg/kg 组效果优于 5 mg/kg 组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 番茄红素对缺血再灌注损伤后心肌梗死面积的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 1 Effect of lycopene on myocardial infarction area after myocardial ischemia reperfusion injury ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组 别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	心肌梗死面积/%
假手术	—	1.34 ± 0.92
缺血再灌注损伤	—	65.65 ± 4.12 [*]
番茄红素 + 缺血	5	40.70 ± 3.86 [#]
再灌注损伤	15	25.69 ± 3.58 ^{#▲}

与假手术组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与缺血再灌注损伤组比较: [#] $P < 0.05$; 与番茄红素 5 mg·kg⁻¹ + 缺血再灌注损伤组比较: [▲] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs Sham group; [#] $P < 0.05$ vs myocardial ischemia reperfusion injury group; [▲] $P < 0.05$ vs lycopene 5 mg·kg⁻¹ + ischemia reperfusion injury group

表 2 番茄红素对缺血再灌注损伤后心肌酶谱指标 CK 和 LDH 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 2 Effect of lycopene on levels of myocardial enzymes index CK and LDH after myocardial ischemia reperfusion injury ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组 别	剂 量/(mg·kg ⁻¹)	CK/(U·L ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)
假手术	—	97.39 ± 27.84	155.20 ± 41.18
缺血再灌注损伤	—	2 755.01 ± 503.69 [*]	1 940.17 ± 403.20 [*]
番茄红素 + 缺血再灌注损伤	5	2 009.41 ± 434.93 [#]	1 285.58 ± 334.07 [#]
	15	1 350.24 ± 320.14 ^{#▲}	859.31 ± 247.64 ^{#▲}

与假手术组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与缺血再灌注损伤组比较: [#] $P < 0.05$; 与番茄红素 5 mg·kg⁻¹ + 缺血再灌注损伤组比较: [▲] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs Sham group; [#] $P < 0.05$ vs myocardial ischemia reperfusion injury group; [▲] $P < 0.05$ vs lycopene 5 mg·kg⁻¹ + ischemia reperfusion injury group

表 3 番茄红素对缺血再灌注损伤后氧化应激损伤指标 SOD 和 MDA 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 3 Effect of lycopene on SOD and MDA levels in serum after myocardial ischemia reperfusion injury ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组 别	剂 量/(mg·kg ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(μmol·L ⁻¹)
假手术	—	340.77 ± 48.06	3.78 ± 0.80
缺血再灌注损伤	—	144.29 ± 31.52 [*]	15.63 ± 1.93 [*]
番茄红素 + 缺血再灌注损伤	5	202.44 ± 36.79 [#]	11.27 ± 1.34 [#]
	15	274.95 ± 49.66 ^{#▲}	8.35 ± 1.20 ^{#▲}

与假手术组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与缺血再灌注损伤组比较: [#] $P < 0.05$; 与番茄红素 5 mg·kg⁻¹ + 缺血再灌注损伤组比较: [▲] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs Sham group; [#] $P < 0.05$ vs myocardial ischemia reperfusion injury group; [▲] $P < 0.05$ vs lycopene 5 mg·kg⁻¹ + ischemia reperfusion injury group

3.4 对各组血清炎症相关指标 TNF-α 和 IL-1β 的影响

与假手术组比较，缺血再灌注损伤组显著升高损伤后血清中 TNF-α 和 IL-1β 水平 ($P<0.05$)。番茄红素处理可以显著降低缺血再灌注损伤后血清中 TNF-α 和 IL-1β 水平 ($P<0.05$)，且番茄红素 15 mg/kg 组效果优于 5 mg/kg 组 ($P<0.05$)，见

表 4。

3.5 对各组心肌生存素表达的影响

与假手术组比较，缺血再灌注损伤组显著降低生存素表达 ($P<0.05$)。番茄红素处理可以显著逆转缺血再灌注损伤下调的生存素表达 ($P<0.05$)，且番茄红素 15 mg/kg 组效果优于 5 mg/kg 组 ($P<0.05$)，见图 1 和表 5。

表 4 番茄红素对缺血再灌注损伤后炎症相关指标 TNF-α 和 IL-1β 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 4 Effect of lycopene on TNF-α and IL-1β levels in serum after myocardial ischemia reperfusion injury ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组 别	剂 量/(mg·kg ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	IL-1β/(ng·L ⁻¹)
假手术	—	58.34±16.21	28.51±10.38
缺血再灌注损伤	—	235.70±26.45 [*]	121.76±18.60 [*]
番茄红素+缺血再灌注损伤	5	186.32±20.78 [#]	90.33±15.42 [#]
	15	114.50±16.01 ^{#▲}	70.73±15.97 ^{#▲}

与假手术组比较：^{*} $P<0.05$ ；与缺血再灌注损伤组比较：[#] $P<0.05$ ；与番茄红素 5 mg·kg⁻¹+缺血再灌注损伤组比较：[▲] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs Sham group; [#] $P<0.05$ vs myocardial ischemia reperfusion injury group; [▲] $P<0.05$ vs lycopene 5 mg·kg⁻¹+ ischemia reperfusion injury group

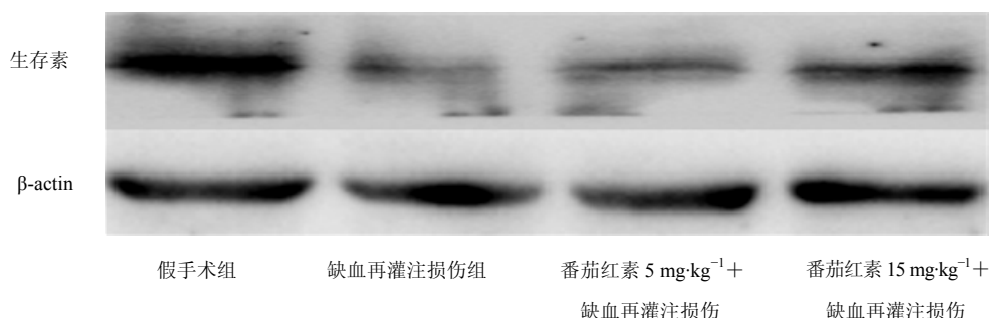


图 1 番茄红素对缺血再灌注损伤后生存素表达的 Western blotting 检测结果

Fig. 1 Effect of lycopene on survivin protein expression after myocardial ischemia reperfusion injury by Western blotting

表 5 番茄红素对缺血再灌注损伤后生存素表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Table 5 Effect of lycopene on survivin protein expression after myocardial ischemia reperfusion injury ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组 别	剂 量/(mg·kg ⁻¹)	生存素表达/%
假手术	—	100.00±0.00
缺血再灌注损伤	—	15.37±2.80 [*]
番茄红素+缺血再灌注损伤	5	27.91±3.43 [#]
	15	45.58±3.72 ^{#▲}

与假手术组比较：^{*} $P<0.05$ ；与缺血再灌注损伤组比较：[#] $P<0.05$ ；与番茄红素 5 mg·kg⁻¹+缺血再灌注损伤组比较：[▲] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs Sham group; [#] $P<0.05$ vs myocardial ischemia reperfusion injury group; [▲] $P<0.05$ vs lycopene 5 mg·kg⁻¹+ ischemia reperfusion injury group

4 讨论

心肌缺血再灌注损伤是由多种细胞因子和信号通路参与的复杂病理过程，严重影响缺血性心脏病人的治疗和预后^[1-3]。目前针对心肌缺血再灌注损伤治疗的方法和药物很多，但由于作用机制不清、安全、伦理学等问题，尚未获得理想的药物抗缺血再灌注损伤保护方法。研究发现番茄红素具有强大的清除体内自由基能力，其抗自由基的能力是 α-生育酚的 10 倍，是 β-胡萝卜素的 47 倍，是维生素 E 的 100 倍^[6-8]。研究还发现番茄红素有明确的抗大脑和肝脏缺血再灌注损伤的作用^[11-12]。值得注意的是，Yue 等^[13]在体外心肌细胞的研究中发现，番茄红素有抗心肌细胞缺氧复氧损伤的作用，但是具体机制

不清。本研究发现番茄红素可以有效减少大鼠在体心肌缺血再灌注损伤后心肌梗死面积,还能有效降低心梗后心肌酶谱 CK 和 LDH 的水平,并呈浓度相关性。因此,提示番茄红素有明确的抗心肌缺血再灌注损伤的作用。

SOD 是一种带负电荷金属蛋白酶,通过歧化方式清除超氧阴离子,减轻氧化应激损伤,对心肌缺血再灌注损伤有保护作用^[14]。MDA 是脂质过氧化反应的最终产物,测定 MDA 的水平可反映组织中自由基水平和脂质过氧化程度^[15]。本实验发现心肌缺血再灌注损伤可导致血清中 SOD 活性下降,MDA 水平升高。而番茄红素可增加血清中 SOD 活性,降低 MDA 水平,这表明番茄红素抗心肌缺血再灌注损伤与减轻氧化应激损伤有关。心肌缺血再灌注损伤后,中性粒细胞能够释放 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子,这些炎症因子相互影响、相互作用最终会引起细胞凋亡和心肌的损伤^[16]。本研究发现心肌缺血再灌注损伤可导致血清中 TNF- α 和 IL-1 β 显著升高,而番茄红素可有效降低 TNF- α 和 IL-1 β 水平,这表明番茄红素抗心肌缺血再灌注损伤与减轻炎症反应有关。

生存素属于凋亡抑制蛋白(IAP)家族,是具有抑制细胞凋亡和调节细胞分裂的双功能蛋白。研究发现生存素在抗心肌缺血再灌注损伤发挥重要作用, Si 等^[17]研究发现胰岛素可以通过激活生存素发挥抗心肌缺血再灌注损伤作用。还有研究发现 IL-33 可有效抑制心肌梗死引起的细胞凋亡,其作用跟激活生存素有关^[18]。值得注意的是,既往有研究发现氧化应激损伤可以导致生存素表达下调^[19],激活生存素有明确的抗氧化应激损伤作用^[20]。生存素的上调还能够增强机体的免疫力,更有效发挥抗炎症损伤作用^[21-22]。本研究发现心肌缺血再灌注损伤可降低生存素表达,而番茄红素可逆转缺血再灌注损伤的作用,提高生存素的表达,提示番茄红素抗心肌缺血再灌注损伤与激活生存素有关。

番茄红素是从植物中提取的具有毒性低,成本低,适合长期服用的天然物质^[6-8]。本研究结果证实番茄红素对大鼠心肌在体缺血再灌注损伤具有保护作用,其保护机制与减轻缺血再灌注损伤后氧化应激损伤、抑制炎症反应和激活生存素通路有关,这为开发以番茄红素为基础的心肌保护药物提供了参考。

参考文献

[1] Dongworth R K, Mukherjee U A, Hall A R, *et al.* DJ-1

protects against cell death following acute cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1082.

- [2] Brenner R, Maeder M T, Trachsel L, *et al.* Complement factor concentrations in patients with acute myocardial infarction: time course and ability to predict left ventricular dysfunction [J]. *Biomark Med*, 2014, 8(2): 247-258.
- [3] King A L, Polhemus D J, Bhushan S, *et al.* Hydrogen sulfide cytoprotective signaling is endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide dependent [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(8): 3182-3187.
- [4] Yin M, Westenbrink B D, Meissner M, *et al.* Variable effects of anti-diabetic drugs in animal models of myocardial ischemia and remodeling: a translational perspective for the cardiologist [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169(6): 385-393.
- [5] van den Berg T N A, Rongen G A, Fröhlich G M, *et al.* The cardioprotective effects of mineralocorticoid receptor antagonists [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(1): 72-87.
- [6] Viuda-Martos M, Sanchez-Zapata E, Sayas-Barberá E, *et al.* Tomato and tomato byproducts. Human health benefits of lycopene and its application to meat products: a review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2014, 54(8): 1032-1049.
- [7] Prakash A, Kumar A. Lycopene protects against memory impairment and mito-oxidative damage induced by colchicine in rats: an evidence of nitric oxide signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 721(1/3): 373-381.
- [8] Friedman M. Anticarcinogenic, cardioprotective, and other health benefits of tomato compounds lycopene, α -tomatine, and tomatidine in pure form and in fresh and processed tomatoes [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(40): 9534-9550.
- [9] Tang Y, Parmakhtiar B, Simoneau A R, *et al.* Lycopene enhances docetaxel's effect in castration-resistant prostate cancer associated with insulin-like growth factor I receptor levels [J]. *Neoplasia*, 2011, 13(2): 108-119.
- [10] 贺建东, 韩冲芳, 董玥颖, 等. 七氟烷预处理联合后处理对大鼠心肌缺血再灌注时 HO-1 表达的影响 [J]. 当代医学, 2013, 19(8): 1-3.
- [11] Fujita K, Yoshimoto N, Kato T, *et al.* Lycopene inhibits ischemia/reperfusion-induced neuronal apoptosis in gerbil hippocampal tissue [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(3): 461-469.
- [12] Bignotto L, Rocha J, Sepodes B, *et al.* Anti-inflammatory effect of lycopene on carrageenan-induced paw oedema and hepatic ischaemia-reperfusion in the rat [J]. *Br J*

- Nutr*, 2009, 102(1): 126-133.
- [13] Yue R, Hu H, Yiu K H, *et al*. Lycopene protects against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis by preventing mitochondrial dysfunction in primary neonatal mouse cardiomyocytes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50778.
- [14] Du X, Hu X, Wei J. Postconditioning with rosuvastatin reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting high mobility group box 1 protein expression [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(1): 117-120.
- [15] Chang G, Zhang P, Ye L, *et al*. Protective effects of sitagliptin on myocardial injury and cardiac function in an ischemia/reperfusion rat model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 718(1/3): 105-113.
- [16] Guo J, Wang S B, Yuan T Y, *et al*. Coptisine protects rat heart against myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing myocardial apoptosis and inflammation [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(2): 384-391.
- [17] Si R, Tao L, Zhang H F, *et al*. Survivin: a novel player in insulin cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50(1): 16-24.
- [18] Seki K, Sanada S, Kudinova A Y, *et al*. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(6): 684-691.
- [19] Pervin S, Tran L, Urman R, *et al*. Oxidative stress specifically downregulates survivin to promote breast tumour formation [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(4): 848-858.
- [20] Kan C Y, Petti C, Bracken L, *et al*. Up-regulation of survivin during immortalization of human myofibroblasts is linked to repression of tumor suppressor p16 (INK4a) protein and confers resistance to oxidative stress [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(17): 12032-12041.
- [21] Andersson S E, Svensson M N, Erlandsson M C, *et al*. Activation of Fms-like tyrosine kinase 3 signaling enhances survivin expression in a mouse model of rheumatoid arthritis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47668.
- [22] Lei F, Song J, Haque R, *et al*. Transgenic expression of survivin compensates for OX40-deficiency in driving Th2 development and allergic inflammation [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(7): 1914-1924.